

Serologische Marker
der Hepatitis A
und Hepatitis B
bei bayerischen Blutspendern

Max Weiss

1981

Aus dem Max-von-Pettenkofer-Institut der
Universität München

Vorstand: Prof. Dr. F. Deinhardt

Serologische Marker der
Hepatitis A und Hepatitis B
bei bayerischen Blutspendern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Weiss Max

aus

München

1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: ... Prof. Dr. G. Frösner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Deinhardt

Dekan: ... Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Oktober 1981

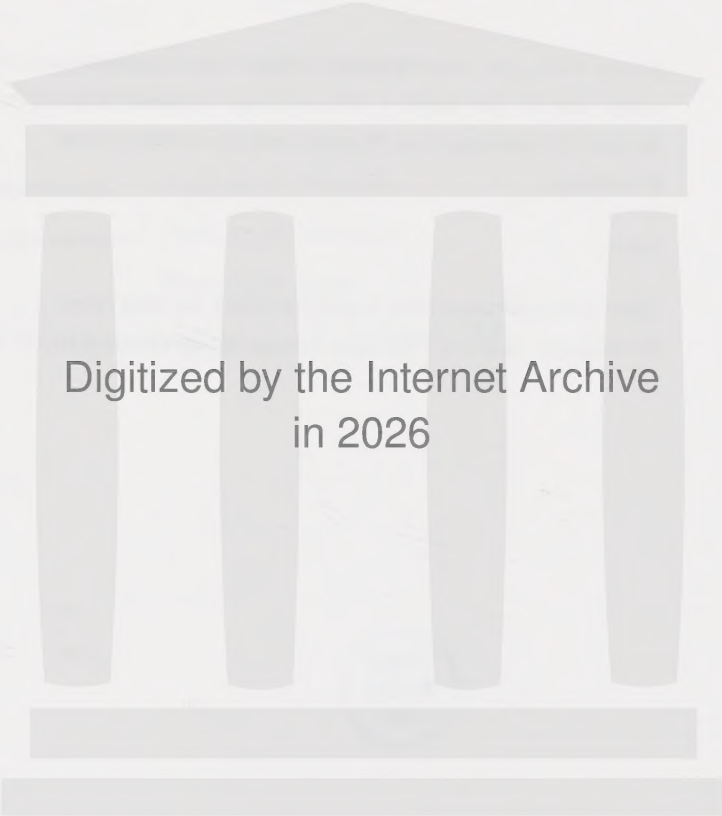


Mein besonderer Dank gilt

Herrn Prof. Dr. Gert Frösner, Max- von - Petten-
kofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität,
für die Überlassung des Themas und die wohlwollende
Betreuung

sowie

allen Assistentinnen des Hepatitislabors im Max-von-
Pettenkofer-Institut für ihre stetige Hilfsbereitschaft.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548325_0024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einführung	1
1.1 Hepatitisvirus A	2
1.2 Hepatitisvirus B	4
1.3 Non-A-non-B-Hepatitis	9
1.4 Pathologie	9
2. Material und Methodik	10
2.1 Radioimmunassay	11
3. Ergebnisse	13
3.1 Hepatitis A	13
3.1.1 Gesamtdurchseuchung	13
3.1.2 Anti-HAV in verschiedenen Altersklassen	14
3.1.3 Anti-HAV bei männlichen und weiblichen Blutspendern	16
3.1.4 Anti-HAV in der Stadt und auf dem Land	18
3.2 Hepatitis B	19
3.2.1 HBsAg-Häufigkeit bei Männern und Frauen	20
3.2.2 HBsAg-Häufigkeit in Abhängigkeit vom Alter	21
3.2.3 Kombination von HBsAg mit den verschiedenen Hepatitis-B-Antikörpern	22
3.2.4 Häufigkeit der verschiedenen Hepatitis-B- Antikörper	23
3.2.5 Kombination der verschiedenen Hepatitis-B- Antikörper	24
3.2.6 Hepatitis-B-Antikörper in Abhängigkeit vom Alter	25
3.2.7 Hepatitis-B-Antikörper in Abhängigkeit vom Geschlecht	28
3.2.8 Hepatitis-B-Antikörper in der Stadt und auf dem Land	30
3.2.9 Korrelation zwischen Hepatitis-A/B-Markern	32
3.2.10 SGPT-Werte bei Blutspendern mit Anti-HBc	32

4.	Diskussion	33
4.1	Hepatitis A	34
4.1.1	Anti-HAV-Häufigkeit in verschiedenen europäischen Ländern	34
4.1.2	Anti-HAV-Häufigkeit in Deutschland	35
4.1.3	Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit Ergebnissen aus Baden-Württemberg und Hannover	36
4.1.4	Anti-HAV bei Männern und Frauen	40
4.1.5	Anti-HAV in der Stadt und auf dem Land	40
4.2	Hepatitis B	41
4.2.1	HBsAg-Häufigkeit in früheren Untersuchungen ...	41
4.2.2	HBsAg-Häufigkeit in verschiedenen Teilen der Welt	42
4.2.3	Infektiosität von HBsAg-Trägern	45
4.2.4	HBsAg in Abhängigkeit vom Alter	46
4.2.5	Unspezifische HBsAg-Reaktionen	47
4.2.6	Hepatitis-Marker in verschiedenen Altersgruppen	47
4.2.7	Vergleich mit anderen Anti-HBs-Durchsuchungsquoten	49
4.2.8	B-Antikörper in verschiedenen sozio-ökonomischen Gesellschaftsschichten	52
4.2.9	B-Antikörper häufiger bei Frauen als bei Männern	52
4.2.10	B-Antikörper in der Stadt häufiger als auf dem Land	53
4.2.11	Keine Korrelation zwischen A- und B-Markern ..	53
5.	Zusammenfassung	54
	Literaturhinweise	55

1. EINFÜHRUNG:

Eine ikterisch wie auch anikterisch verlaufende Hepatitis kann durch verschiedene virale und bakterielle Infektionen hervorgerufen werden. Bezeichnend ist die entzündliche Leberbeteiligung für den Morbus Weil (*Leptospira icterohaemorrhagica*), für die Syphilis connatalis (*Treponema pallidum*) sowie für das Gelbfieber (Arbovirus); gelegentlich wird eine Hepatitis auch bei infektiöser Mononukleose (Epstein-Barr-Virus = EBV) und bei Cytomegalie-Virus-Infektionen beobachtet.

Wegen ihrer besonderen klinischen und seuchenhygienischen Bedeutung versteht man jedoch unter Virushepatitis im engeren Sinne die Hepatitis A (infektiöse Hepatitis, Hepatitis epidemica), die Hepatitis B (Serumhepatitis, Transfusionshepatitis, Fixerhepatitis) sowie in neuerer Zeit die Hepatitis Non-A/Non-B. Diese Formen der Hepatitis sind gekennzeichnet durch verschiedene Inkubationszeiten, verschiedene Übertragungswege und zum Teil auch durch einen unterschiedlichen klinischen Verlauf. Die Erreger sind jeweils voneinander verschiedene Viren, das Hepatitis-A-Virus (HAV), das Hepatitis-B-Virus (HBV), sowie das (die) Hepatitis-Virus (en) Non-A/Non-B.

Die Virushepatitis ist eine weltweit verbreitete Infektionskrankheit (16, 30), in der Bundesrepublik gehört sie zu den wichtigsten überhaupt. Die Virushepatitis steht bei den meldepflichtigen Infektionskrankheiten an zweiter Stelle

hinter dem Scharlach. Ausgenommen sind hierbei die Krankheiten, bei denen Meldepflicht nur für den Todesfall gilt, wie Masern, Keuchhusten etc.(25). Abgesehen von Masern und den Viruserkrankungen des Respirationstraktes ist die Virushepatitis die häufigste Viruserkrankung in unserem Lande (25).

Wegen des täglichen Kontaktes von medizinischem Personal mit Blut und Plasmaprodukten spielt die Virushepatitis (vor allem Hepatitis B und Non-A/Non-B Hepatitis) nicht zuletzt als Berufserkrankung eine bedeutende Rolle. Die Statistik der infektiös bedingten Berufserkrankungen weist sie hinter der Tuberkulose an zweiter Stelle auf (25). Die Auswirkungen dieser Erkrankung auf die Gesundheit unserer Bevölkerung sind äußerst nachteilig, die Kosten für die Therapie verbrauchen einen bedeutenden Teil aus dem Gesundheitsetat unserer Volkswirtschaft. Eine Studie über die Häufigkeit der serologischen Marker der Hepatitis A und B bei Blutspendern erscheint somit durchaus gerechtfertigt, zumal eine derartige Untersuchung für den Freistaat Bayern bislang gänzlich fehlte.

1.1 HEPATITISVIRUS A:

Das Hepatitisvirus A wurde von Feinstone und Mitarbeitern (4) als 27 nm großes Partikel identifiziert; seine Dichte wird mit 1.34 g/cm^3 , seine Nukleinsäure als RNS angegeben (3,33). Man vermutet, daß dieses Virus zu der Gruppe der Picornaviren gehört. Das Hepatitis-A-Virus ist äußerst resistent gegen

Erhitzung, gegen Säure und Desinfektionsmittel.
30-minütiges Erhitzen des Virus auf 56° C schaltet die Infektiosität nicht aus. Das Keimreservoir ist der erkrankte sowie der symptomlos infizierte Mensch.

Die Übertragung des Hepatitis-A-Virus geschieht vornehmlich durch fäkal-orale Schmierinfektion. Neben diesem direkten Kontakt wird das Virus auch indirekt durch kontaminierte Nahrungsmittel (Muscheln), durch Trinkwasser oder durch Toilettengegenstände übertragen. Weniger häufig wird der parenterale Übertragungsmodus durch das Blut des erkrankten Patienten beobachtet.

Von der Erkrankung betroffen sind vor allem jüngere Personen und Kinder mit einem deutlichen Erkrankungsgipfel im Herbst (30). Die Inkubationszeit schwankt zwischen 14 - 40 Tagen. Im Durchschnitt beträgt sie 28 Tage. Nach durchgemachter Infektion hinterläßt die Hepatitis A lebenslang Antikörper (anti-HAV).

Im Serum von an Hepatitis A erkrankten Personen ist ein deutlicher Anstieg des IgM-Spiegels während der akuten Krankheitsphase bekannt und auch experimentell an Freiwilligen belegt. Die Kombination von Anti-HAV und erhöhtem IgM bei Hepatitis mit kurzer Inkubationszeit wird heute als ein Hinweis auf das Vorliegen einer floriden Hepatitis A gedeutet. Die Diagnose wird jedoch meist durch den Nachweis von spezifischem Anti-HAV der IgM-Klasse gestellt.

Zur Prophylaxe der Hepatitis A sind besondere allgemein-hygienische Maßnahmen von Bedeutung. Ziel ist es, die fäkal-orale Infektionskette zu unterbrechen. Hierzu ist nötig eine Absonderung der Kranken, Desinfektion der Ausscheidung von Kranken sowie eine ausreichende Chlorierung des Trink- und Badewassers. Applikation von Immunseryum-globulin hat bei Hepatitis A eine protektive Wirkung, wenn das Präparat vor der stattgehabten Infektion oder in den ersten Tagen danach verabreicht wird. Präparate, die erst spät in der Inkubationszeit gegeben werden, zeigen keine ausreichend zuverlässige Wirksamkeit mehr.

1.2 HEPATITISVIRUS B:

Als Erreger der Virushepatitis B gilt heute allgemein das Dane-Partikel, das somit identisch ist mit dem Hepatitis B-Virus. Es ist von sphärischer Gestalt und weist einen Durchmesser von 42-45 nm auf; seine Dichte liegt zwischen 1.21 und 1.24 g/cm³ in CsCl (24, 2, 17). Der Nachweis von Nukleinsäure in Dane-partikeln war anfangs sehr schwierig und brachte lange widersprüchliche Ergebnisse. Inzwischen wurde sie jedoch als zirkuläre, doppelsträngige DNS mit einem Molekulargewicht von ca. 1.6×10^6 Dalton identifiziert (2).

Im Gegensatz zum Hepatitis-A-Virus ist der Aufbau des Hepatitis-B-Virus ziemlich komplex und noch nicht vollständig geklärt. Das Hepatitis - B - Virus besteht aus einer Hülle, dem Hepatitis-B-Surface-Antigen (HBsAg), sowie aus einem Kern, welcher das Hepatitis-B-Core-Antigen (HBcAg), die Doppelstrang-DNS sowie eine Virus-DNS-

Polymerase enthält. Ein von HBsAg und HBcAg verschiedenes Antigen, das bisher nur in HBsAg-positiven Seren nachgewiesen wurde, ist das 1972 von Magnius und Espmark entdeckte HBeAg (28). Es besitzt nach unbestätigten Berichten zufolge ein Molekulargewicht von ca. 300.000 Dalton und eine Dichte von 1.29 g/cm^3 in CsCl (3, 27, 22). Es ist bisher nicht bekannt, ob es sich beim HBeAg um ein Strukturprotein des Dane-Partikels handelt. Nach Versuchsergebnissen ist es im Core des Dane-Partikels lokalisiert.

Die Antikörper gegen die beschriebenen Antigene werden jeweils als Anti-HBs, Anti-HBc und Anti-HBe bezeichnet. Über die Länge des Verbleibs der beschriebenen Antikörper im Serum bestehen bisher widersprüchliche Meinungen. Abb. 1 zeigt das zeitliche Auftreten der einzelnen Hepatitis-B-Marker nach Frösner et al.

Schema einer Hepatitis - B - Infektion

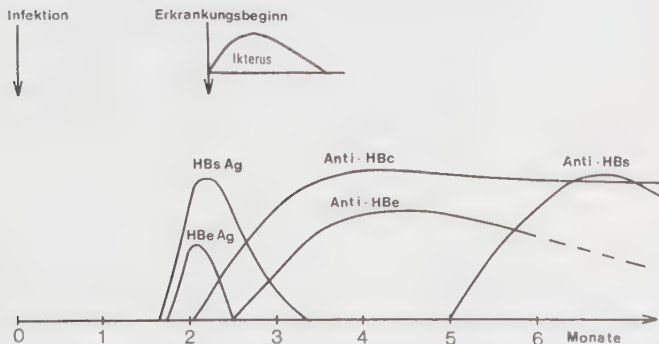


Abb. 1 aus: Medizintechnik

Wie das Hepatitis-A-Virus ist das Hepatitis-B-Virus relativ unempfindlich gegenüber Erhitzen, Säuren und vielen anderen chemischen Agentien. Unter den chemischen Desinfektionsmitteln wirkt Natriumhypochlorit (Eau de Javelle) noch am sichersten.

Die Übertragung der Hepatitis B erfolgt meist von Mensch zu Mensch; die Infektionsquelle ist das Blutserum. Daneben wurde das HBsAg auch im Menstrualblut, im Urin, Lymphe, in der Tränenflüssigkeit und im Ejakulat gefunden. Die Übertragungswege der Hepatitis B sind:

- a) klassische parenterale Infektion (Bluttransfusion, kontaminierte Spritzen) (16);
- b) inapparente parenterale Infektion (kleinste Hautverletzung) (30);
- c) orale Infektion durch große Hepatitis-B-Virusmen-gen (26);
- d) Übertragung beim Intimkontakt (30, 7);
- e) perinatale Infektion (43);
- f) fragliche Übertragung durch Stechmücken (30).

Die Hepatitis B ist eine endemische Infektionserkrankung ohne jahreszeitlichen Häufigkeitsgipfel; die Inkubationszeit der Hepatitis B ist wesentlich länger als die der Hepatitis A, sie schwankt zwischen 40 und 180 Tagen. Die B-Hepatitis kündigt sich durch unspezifische Prodromalerscheinungen wie allgemeine Schwäche, Appetitmangel, Übelkeit, Erbrechen und Fieber an; sie sind im akuten Krankheitsverlauf sodann gekennzeichnet durch dunklen Urin und Ikterus, der jedoch sehr oft auch fehlen kann, sowie durch Transaminasenerhöhungen, Eisenerhöhung und geringe Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Als präventive Maßnahme gegen die Hepatitis B empfiehlt sich eine passive Immunisierung mit Hepatitis-B-Immunglobulin, hergestellt aus dem Blut von Spendern mit hohem Anti-HBs-Titer. Verabreicht vor der Exposition gegenüber erkrankten Personen zeigt Hepatitis-B-Immunglobulin eine gute Schutzwirkung (16). Die Wirksamkeit der Postexpositionsprophylaxe hängt ab vom Zeitpunkt der Gabe nach der Infektion.

Die wichtigsten Unterschiede zwischen Hepatitis A und B sind in Tabelle 1 festgehalten.

Tabelle 1:

Wichtige Unterschiede zwischen der
Hepatitis A und der Hepatitis B

	Virushepatitis A	Virushepatitis B
Infektionsweg	vorwiegend fäkal-oral	vorwiegend Blut (parenteral)
Inkubationszeit	14 - 40 Tage	40 - 180 Tage
Erkrankungs- beginn	abrupt, febril	schleichend, fast afebril
Altersverteilung	Kinder, junge Erwachsene	alle Altersgruppen, vor allem junge Erwach- sene, seltener Kinder
Dauer der Trans- aminasenerhöhung	1 - 6 Wochen	1 - 6 Monate und länger
Immunglobulin (IgM)	stark erhöht	im allgemeinen normal bis leicht erhöht
Verlauf	meist mild	- oft prolongiert, schwer - mit Übergang in chro- nische Hepatitis (10 %) - fulminant tödlich (1 %)
Immunität homolog heterolog	ja nein	ja nein

1.3 NON-A-NON-B-HEPATITIS:

Eine von Hepatitis A und B verschiedene Hepatitis stellt die Hepatitis C oder besser Hepatitis Non-A/Non-B dar. Erreger dieser Hepatitisform sind wahrscheinlich mehrere voneinander verschiedene Viren. Nach Aussonderung der HBs Ag-positiven Seren bei Blutbanken stellt die Hepatitis Non-A/Non-B heute in den USA die häufigste Ursache von Posttransfusionshepatitiden dar. Bisher ist es nicht gelungen, den bzw. die Erreger der Hepatitis Non-A/Non-B zu identifizieren.

Die Züchtung der Erreger in Gewebekultursystemen ist bisher weder für Hepatitis B noch für die Hepatitis Non-A/Non-B gelungen.

1.4 PATHOLOGISCH-ANATOMISCHES BILD DER HEPATITIS:

Die Morphologie der Hepatitis ist gekennzeichnet durch disseminierte Degeneration und Nekrose von Parenchymzellen, Proliferation und Schwellung der Kupffer'schen Sternzellen sowie durch lymphohistiozytäre Infiltration der Glisson'schen Dreiecke.

2. MATERIAL UND METHODIK:

Für diese Arbeit wurden im November und Dezember 1977 die Seren von 1966 freiwilligen in Deutschland und überwiegend in Bayern geborenen Blutspendern beim Blutspendedienst des Bayer. Roten Kreuzes in München für den Raum Oberbayern, beim Blutspendedienst Würzburg für den Raum Franken und beim Blutspendedienst Regensburg für den Raum Regensburg-Stadt gesammelt und bis zur Untersuchung bei -20°C eingefroren.

Von diesen 1966 Spendern waren 1093 Erstspender, die restlichen 873 setzten sich aus Wiederspendern zusammen. 1148 der Spender waren Männer, 818 waren Frauen.

Folgende Hepatitismarker wurden mit Radioimmunmethoden (RIA) bestimmt, die im folgenden genauer beschrieben werden:

Hepatitis A: Anti-HAV

auf eine Bestimmung der IgM-Konzentration zur Unterscheidung einer frischen von einer schon länger zurückliegenden Infektion wurde wegen der heutigen Seltenheit der Infektion verzichtet.

Hepatitis B: HBsAg
HBeAg
Anti-HBs
Anti-HBe
Anti-HBc

Für den Nachweis von HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc und Anti-HAV standen jeweils im Handel befindliche Teste der Fa. Abbott/North Chicago, USA zur Verfügung (Ausria, Ausab, Corab), die Testsysteme für die HBeAg- und Anti-HBe-Bestimmung waren im Max-von-Pettenkofer-Institut entwickelt worden.

Die Werte der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) wurden jeweils den Unterlagen des Blutspendedienstes München, Regensburg und Würzburg entnommen.

Folgende persönliche Daten der Blutspender wurden registriert:

Alter,
Geschlecht,
Wohnort,
Geburtsort,
laufende BRK-Spendernummer.

Die gewonnenen Labordaten (Hepatitis-A/B-Marker, GPT) sowie die persönlichen Daten der Blutspender wurden auf Lochkarten verschlüsselt und mit Hilfe einer Lochkartensortiermaschine ausgewertet.

2.1 RADIOIMMUNASSAY (RIA):

Prinzip eines RIA-Inhibitionstestes, dargestellt am Beispiel des Anti-HAV-Nachweises:

Der Nachweis von Anti-HAV erfolgt mit Hilfe eines Festphasenradioimmunassays. Zu Kunststoffkugeln, die mit Hepatitis-A-Antigen beschichtet sind, werden 20 Mikroliter

Probandenserum sowie 200 Mikroliter ^{125}Jod -markiertes Anti-HAV gegeben. Das Ausmaß der Hemmung der Bindung von ^{125}Jod -markiertem Anti-HAV ist also praktisch ein direktes Maß für die im Serum vorliegende Menge an Anti-HAV (5, 20). Mit geringen Abweichungen in Inkubationszeit und Art der technischen Durchführung entspricht der RIA für Anti-HBc und Anti-HBe den gemachten Angaben über den Anti-HAV-RIA. Beim Nachweis von HBsAg, HBeAg und Anti-HBs handelt es sich um Festphasenradioimmunmethoden, die nach dem Sandwich-Prinzip funktionieren. Zu einem an die feste Phase gebundenen Antikörper (HBsAg und HBeAg-Nachweis) oder Antigen (Anti-HBs-Nachweis) wird das zu testende Serum gegeben. Eine Bindung der Antigene oder Antikörper an die feste Phase wird durch nachfolgende Inkubation mit radioaktiv markiertem Antikörper oder Antigen gezeigt. Das Ausmaß der Bindung der markierten Antikörper oder Antigene an die feste Phase ist ein Maßstab für die vorhandene Antigen- oder Antikörpermenge.

3. ERGEBNISSE:

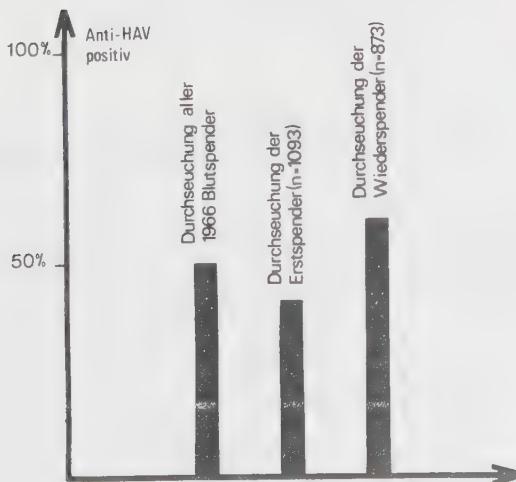
3.1 HEPATITIS A:

3.1.1 Hepatitis A - Gesamtdurchseuchung:

Anti-HAV konnte bei 976 von den 1966 deutschen Blutspendern festgestellt werden; dies entspricht 49,6 %. Bei den restlichen 990 Blutspendern verlief der Test auf Anti-HAV negativ. Betrachtet man nur die Erstspender, so findet man von 1093 Seren 443 Anti-HAV-positive, dies entspricht 40,5 %, also circa 9 % weniger als die mittlere Durchseuchung der Gesamtspender. Bei 873 Wiederspendern findet man 533 Anti-HAV-positive Seren, 61,1 %; dies sind etwa 11 % mehr als die mittlere Durchseuchung der Gesamtspender.

Siehe hierzu Abb. 2

Abbildung 2: Graphische Darstellung der Anti-HAV-Durch-
seuchung bei 1966 bayerischen Blutspendern



Die geringere Durchseuchung der Erstspender dürfte zurückzuführen sein auf das jüngere Durchschnittsalter dieser Spendergruppe: es beträgt für Erstspender 27,7 Jahre. Das deutlich höhere Durchschnittsalter der Wiederspender von 36,1 Jahren erklärt somit auch die höhere Anti-HAV-Durchseuchung von 61,1 %.

3.1.2 Die Häufigkeit von Anti-HAV in verschiedenen Alters-
klassen:

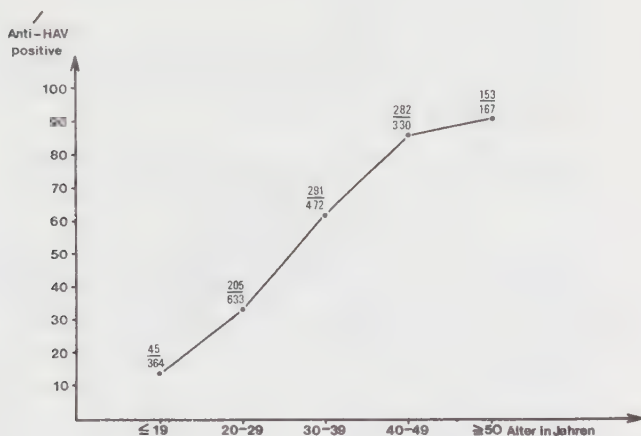
Mit steigendem Lebensalter nimmt die Häufigkeit der Personen, bei denen Anti-HAV nachgewiesen werden konnte, ständig zu. War bei den 18-19jährigen Spendern in 12,4 % der Fälle ein positiver Anti-HAV Befund zu erheben, so waren es bei den 20-29jährigen 32,4 %, in der Gruppe der 30-39jährigen 61,6 %, bei 40-49jährigen 85,4 % und bei über 50jährigen sogar 91,6 %.

Tabelle 2 und Abbildung 3 verdeutlichen dies.

Tabelle 2: Häufigkeit von Anti-HAV in verschiedenen Altersgruppen
von 1966 bayerischen Blutspendern

Alter in Jahren	Zahl positiv/Gesamtzahl Anti-HAV d. Spender	% positiv Anti-HAV
18 - 19	45/364	12,4
20 - 29	205/633	32,4
30 - 39	291/472	61,6
40 - 49	282/330	85,4
≥ 50	153/167	91,6

Abbildung 3: Graphische Darstellung der Anti-HAV-Häufigkeit in den verschiedenen Altersklassen bayerischer Blutspender



Kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anti-HAV-Häufigkeit bestand zwischen Erst- und Wiederspendern.

Siehe hierzu Tabelle 3.

Tabelle 3: Anti-HAV bei Erst- und Wiederspendern

Alter in Jahren	Erstspender		Wiederspender		Differenz in %
	Zahl pos. / Gesamtzahl	% pos. Anti-HAV	Zahl pos. / Gesamtzahl	% pos. Anti-HAV	
18 - 19	38/312	12,2	7/52	13,5	- 1,3
20 - 29	135/417	32,4	70/216	32,4	0
30 - 39	118/190	62,1	173/282	61,3	+ 0,8
40 - 49	105/123	85,4	177/207	85,5	- 0,1
≥ 50	47/51	92,2	106/116	91,4	+ 0,8

3.1.3 Die Häufigkeit von Anti-HAV bei männlichen und weiblichen Blutspendern:

Die Verteilung von Anti-HAV auf das weibliche und männliche Geschlecht zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Anti-HAV bei männlichen und weiblichen bayerischen Blutspendern

	männlich	weiblich
Gesamtzahl der Spender	1 148	818
Zahl Anti-HAV-positiv	599	377
% positiv	52,2	46,1

Die Gesamtzahl der männlichen Blutspender betrug 1 148; Anti-HAV konnte bei 599 von ihnen nachgewiesen werden (52,2 %). Bei insgesamt 818 weiblichen Blutspendern war Anti-HAV in 377 Fällen (46,1 %) positiv.

Die Häufigkeit der Anti-HAV-positiven Personen beim weiblichen wie beim männlichen Geschlecht zeigt somit nur geringe Abweichungen von der durchschnittlichen Anti-HAV-Gesamtdurchseuchung aller 1966 Blutspender von 49,6 %. Der Unterschied in der Häufigkeit von Anti-HAV beim männlichen und weiblichen Geschlecht ist statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$). Die Durchseuchung mit Anti-HAV bei Männern und Frauen in Abhängigkeit vom Alter zeigt die Tabelle 5.

Tabelle 5: Anti-HAV bei männlichen und weiblichen
bayerischen Blutspendern in Abhängig-
keit vom Alter

Alter in Jahren	% anti-HAV-positiv		Differenz in %
	männlich	weiblich	
18 - 19	12,9	11,7	+ 1,2
20 - 29	34,3	29,8	+ 4,5
30 - 39	64,2	57,8	+ 6,4
40 - 49	84,2	87,8	- 3,6
≥ 50	91,5	91,8	- 0,3

Wie bei der Gesamtdurchseuchung aller 1966 Blutspender kommt es jeweils bei Männern und Frauen zu einem ständigen Anstieg von Anti-HAV mit zunehmendem Lebensalter. Das weibliche Geschlecht bleibt bis einschließlich zur Gruppe der 30 - 39jährigen Spender etwas unter dem Anti-HAV-Niveau der Männer. Der Unterschied ist jedoch in keiner der drei Altersgruppen statistisch signifikant.

3.1.4 Die Häufigkeit von Anti-HAV in der Stadt und auf dem Land:

Tabelle 6 zeigt die Häufigkeit von Anti-HAV in der Stadt im Vergleich zur Anti-HAV-Häufigkeit auf dem Lande.

Tabelle 6: Anti-HAV-Häufigkeit in der Stadt und auf dem Lande

Alter in Jahren	ländl. Gebiete		städt. Gebiete		Differenz in %
	Zahl pos. / Gesamtzahl	% pos. Anti-HAV	Zahl pos. Gesamtzahl	% pos. Anti-HAV	
18 - 19	40/338	12	5/26	19	- 7
20 - 29	174/527	33	31/106	29	+ 4
30 - 39	220/370	59	71/102	70	- 11
40 - 49	215/256	84	67/74	91	- 7
≥ 50	102/113	90	51/54	94	- 4

Die Gruppe der 30-39jährigen sowie die Gruppe der 40-49jährigen Spender aus ländlichen Gebieten wies jeweils weniger häufig Anti-HAV als Spender gleichaltriger städtischer Gruppen auf.

Bei der Berechnung der Signifikanz für die jeweilige Differenz ergab sich für die 30-39jährigen ein χ^2 -Wert von 3,067, für die 40-49jährigen ein χ^2 -Wert von 1,493. Die kombinierte Altersgruppe der 30-49jährigen Spender hat somit in der Stadt signifikant häufiger Antikörper gegen die Hepatitis A als dies bei der gleichaltrigen Gruppe ländlicher Spender der Fall ist ($\chi_1^2 + \chi_2^2 = 3,067 + 1,493 = 4,56 \Rightarrow p < 0,05$).

Bei dem einzigen HBsAg-positiven Wiederspender handelt es sich um einen 24-jährigen Mann, der zugleich Anti-HBc positiv ist. Anti-HBe konnte nicht nachgewiesen werden, die GPT war leicht erhöht auf 24 U/l.

3.2.1 HBsAg-Häufigkeit bei Männern und Frauen:

Bei den Erstspendern fanden sich unter 556 Männern 13 HBsAg-positive (2,3 %), bei 537 erstspendenden Frauen konnte HBsAg in 7 Fällen (1,3 %) nachgewiesen werden. Der Unterschied zwischen männlichen und weiblichen HBsAg-positiven Spendern ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,2$). Siehe hierzu auch Tabelle 7.

Tabelle 7: HBsAg-Häufigkeit bei männlichen und weiblichen bayerischen Erstspendern.

Geschlecht	HBsAg positiv	
	Zahl pos. / Gesamt-zahl	% positiv
männlich	13/556	2,3
weiblich	7/537	1,3
Summe	20/1093	1,8

Nur bei 3 von diesen 20 HBsAg-positiven Personen war der SGPT-Wert leicht über 20 U/l erhöht (23/30 u. 33 U/l). Diese drei Spender, die ausnahmslos der Altersgruppe der 20 - 29jährigen angehörten, waren Anti-HBc-positiv und bei 2 von ihnen konnte zusätzlich Anti-HBe nachgewiesen werden.

3.2.2 HBsAg-Häufigkeit in Abhängigkeit vom Alter:

Die Häufigkeit HBsAg-positiver Befunde scheint bei Erstspendern mit steigendem Lebensalter zuzunehmen, zumindest bis zur Gruppe der 30-39jährigen. Tabelle 8 verdeutlicht dies.

Tabelle 8: Häufigkeit von HBsAg bei bayerischen Blutspendern
in Abhängigkeit vom Alter:

Alter in Jahren	Zahl der Erstspender pro Altersgruppe	davon HBsAg-positiv	HBsAg-positiv %
18 - 19	312	2	0,6
20 - 29	417	9	2,2
30 - 39	190	6	3,2
40 - 49	123	3	2,4
≥ 50	51	0	0

Diese Ergebnisse können jedoch wegen der relativ kleinen Fallzahlen, besonders in den Altersgruppen 30-39 Jahre, 40-49 Jahre und ≥ 50 Jahre, höchstens Trendwerte darstellen, eine statistisch abgesicherte Aussage erscheint nur in einer erneuten Untersuchung mit größeren Fallzahlen der betreffenden Altersgruppen möglich.

3.2.3 Kombination von HBsAg mit den verschiedenen Hepatitis-B-Antikörpern

Von den 21 HBsAg-positiven Spendern unter 1966 Gesamtspendern wiesen 14 zusätzlich Anti-HBc auf (67 %). Bei 8 von diesen 14 Anti-HBc-positiven Personen wurde weiterhin Anti-HBe nachgewiesen. Nur 1 Spender zeigte gleichzeitig einen positiven HBsAg- und HBeAg-Befund, d. h. das Blut dieses Probanden war mit sehr großer Wahrscheinlichkeit infektiös (3). 6 der 21 HBsAg-positiven Personen (29 %) zeigten keine weiteren Marker einer Hepatitis-B-Infektion. Alle 6 Seren zeigten einen schwachen positiven HBsAg-Nachweis (cpm Probe/cpm der negativen Kontrolle: 3.1/2.7/2.6/2.5/2.3/2.1/Grenzwert 2.1), und somit besteht natürlich die Möglichkeit, daß es sich bei diesen Seren um unspezifisch positive Befunde handelt, obgleich diese schwach positiven Reaktionen in mehrfach wiederholter Testung bestätigt werden konnten. Für den Nachweis einer Neutralisierung dieser fraglichen HBsAg-Befunde durch Anti-HBs stand jedoch nicht mehr genug Serum zur Verfügung.

Tab. 9 zeigt die Kombination von HBsAg mit den verschiedenen Hepatitis-B-Antikörpern.

Tabelle 9: Kombination von HBsAg mit den verschiedenen
Hepatitis-B-Antikörpern und HBeAg

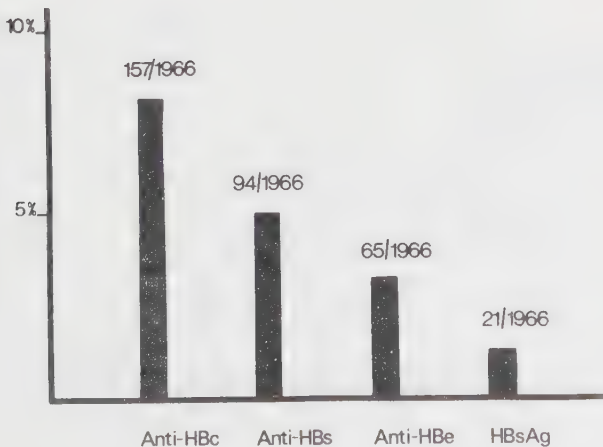
HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBe	HBeAg	Zahl d. Seren positiv
+	+	-	-	6
+	+	+	-	8
+	-	-	+	1
+	-	-	-	6
-	-	-	-	21

3.2 4 Häufigkeit der verschiedenen Hepatitis-B-Antikörper:

Die Untersuchung der Häufigkeit der einzelnen serologischen Hepatitis-B-Marker brachte folgende Ergebnisse: als häufigster Marker konnte Anti-HBc unter den 1966 Spendern in 157 Fällen (8 %) bestimmt werden. An zweiter und dritter Stelle folgten Anti-HBs mit 94 positiven Nachweisen (4,8 %) und Anti-HBe mit 65 positiven Fällen (3,3 %).

Anti-HBc ist somit der Marker, der am häufigsten und zuverlässigsten eine abgelaufene Hepatitis B anzeigt. Zu den Häufigkeiten der einzelnen Marker siehe auch Abb. 5:

Abbildung 5: Häufigkeit der verschiedenen Hepatitis-B-Marker bei 1966 bayerischen Blutspendern



3.2.5 Kombination der verschiedenen Hepatitis-B-Antikörper:

Die Untersuchung der verschiedenen möglichen Konstellationen der serologischen Hepatitis-B-Marker zeigte, daß bei 60 von 1945 HBsAg-negativen Personen (3,1 %) nur Anti-HBc als alleiniger B-Marker nachweisbar war.

Neben dem Anti-HBc wiesen 26 Spender (1,3 %) zusätzlich noch Anti-HBs auf. Der Nachweis für alle 3 Antikörper (Anti-HBc/Anti-HBs/Anti-HBe) konnte in insgesamt 56 Fällen (2,9 %) geführt werden.

Nur in einem Fall konnte die Kombination Anti-HBe mit Anti-HBc (0,05 %) nachgewiesen werden und in 12 Fällen (0,6 %) war der alleinig nachweisbare Marker Anti-HBs. Siehe zu diesen Ergebnissen auch Tabelle 10.

Tabelle 10: Kombination der Hepatitis-B-Antikörper bei 1945 HBsAg-negativen Blutspendern.

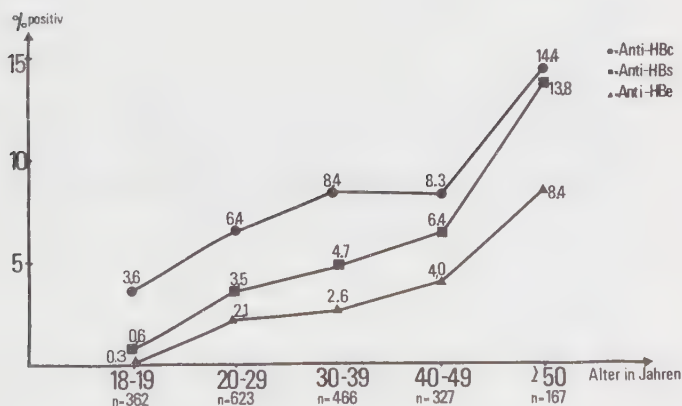
Anti-HBs	Anti-HBe	Anti-HBc	Zahl der pos. Seren	% positiv
+	+	+	56	2,9
+	+	-	0	0
-	+	+	1	0,05
+	-	+	26	1,3
+	-	-	12	0,6
-	+	-	0	0
-	-	+	60	3,1
			155	7,97

Auffallender Befund war weiterhin, daß der Marker Anti-HBe niemals ohne Anti-HBc vorgefunden wurde.

3.2.6 Hepatitis-B-Antikörper in Abhängigkeit vom Alter:

Die Untersuchung über die Häufigkeit der einzelnen Hepatitis-B-Antikörper bei 1945 HBsAg-negativen Spendern zeigte, daß in allen Altersgruppen der am häufigsten nachweisbare Marker Anti-HBc war, gefolgt von Anti-HBs und schließlich Anti-HBe, das in allen Altersgruppen am seltensten nachweisbar war. Die Zahl Antikörper-positiver Spender nahm mit steigendem Lebensalter ständig zu (Abb. 6).

Abbildung 6: Häufigkeit der 3 Hepatitis-B-Antikörper in den
verschiedenen Altersgruppen von 1945 HBsAg-
negativen bayerischen Blutspendern:



Ein auffällig starker Anstieg in der Häufigkeit der Antikörper ist von der Altersgruppe der 40-49jährigen zu den über 50jährigen Personen zu verzeichnen. Über 50jährige Spender weisen jeweils etwa doppelt so häufig positive Anti-HBc, Anti-HBs- und Anti-HBe-Befunde auf als 40-49jährige Spender. Siehe hierzu auch Tabelle 11.

Tabelle 11: Hepatitis-B-Antikörper in den Altersgruppen
40 - 49 Jahre und über 50 Jahre

Alter i. Jahren	Anti-HBc %	Anti-HBs %	Anti-HBe %
40 - 49 Jahre	8,3	6,4	4,8
50 Jahre	14,4	11,8	8,4
Δ %	+6,1	+7,4	+4,4

Wie Tabelle 12 zeigt, fanden sich bei der Häufigkeit von Anti-HBc, Anti-HBs sowie Anti-HBe zwischen Erst- und Wiederspender in den verschiedenen Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 12: Häufigkeit von Anti-HBc , Anti-HBs und Anti-HBe bei Erst- und Wiederspendern (E/W) in den verschiedenen Altersgruppen von 1945 HBsAg-negativen bayerischen Blutspendern:

Alter in Jahren	Anti-HBc pos. in %	Anti-HBs pos. in %	Anti-HBe pos. in %
18 - 19 E (n = 310)	3,5	0,3	0,3
W (n = 52)	3,8	1,9	0,0
20 - 29 E (n = 408)	6,6	3,2	1,7
W (n = 215)	6,0	4,2	2,8
30 - 39 E (n = 184)	9,2	3,8	2,7
W (n = 282)	7,8	5,3	2,5
40 - 49 E (n = 120)	10,8	5,8	3,3
W (n = 207)	6,8	6,8	4,3
≥50 E (n = 51)	13,7	11,8	9,8
W (n = 116)	14,7	14,7	7,8

3 2 7 Hepatitis-B-Antikörper in Abhängigkeit vom Ge-
schlecht

Ein Unterschied in der Häufigkeit der Hepatitis-B-Antikörper konnte festgestellt werden zwischen Männern und Frauen, und zwar bei der Gruppe der 20-49jährigen Spender. Dort wiesen Frauen häufiger Antikörper auf als Männer.

Tabelle 13 zeigt die Verteilung der einzelnen B-Antikörper auf Männer und Frauen in den verschiedenen Altersgruppen.

Tabelle 13: Hepatitis-B-Antikörper bei Männern und
Frauen in Abhängigkeit vom Alter bei
1945 HBsAg-negativen bayerischen Blut-
spendern:

Alter i. Jahren	Geschlecht	Anti-HBc pos. in %	Anti-HBs pos. in %	Anti-HBe pos. in %
18 - 19	männl. (n = 191)	3,7	1,0	0,5
	weibl. (n = 171)	3,5	0,0	0,0
20 - 29	männl. (n = 354)	4,5	2,3	1,1
	weibl. (n = 269)	8,9	5,2	3,3
30 - 39	männl. (n = 281)	7,5	4,3	2,1
	weibl. (n = 185)	9,7	5,4	3,2
40 - 49	männl. (n = 214)	5,6	4,2	2,8
	weibl. (n = 113)	13,3	10,6	6,2
≥ 50	männl. (n = 91)	14,3	16,5	7,7
	weibl. (n = 76)	14,5	10,5	9,2

Das häufigere Auftreten von Anti-HBc bei Frauen in den Altersgruppen 20-29 Jahre sowie 40-49 Jahre ist statistisch signifikant ($p < 0,05$). Für Anti-HBs ist der Unterschied in der Altersgruppe der 40-49jährigen Spender signifikant ($p < 0,05$) und für Anti-HBe war in keiner der 5 Altersgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Antikörperhäufigkeit zwischen Männern und Frauen zu finden.

3.2.8 Hepatitis-B-Antikörper in der Stadt und auf den. Lande:

Aufgeteilt nach Personen mit städtischem und ländlichem Wohnsitz wiesen Spender aus ländlichen Gebieten in der Altersgruppe der 20-29jährigen häufiger Hepatitis-B-Antikörper auf als Spender aus städtischen Gebieten, wohingegen in der Altersgruppe 30-39 Jahre sowie 40-49 Jahre Hepatitis-B-Antikörper häufiger in städtischen Gebieten nachweisbar waren. Die Unterschiede waren für Anti-HBs in der Gruppe der 30-39jährigen ($p < 0,01$) und der 40-49jährigen ($p < 0,05$), für Anti-HBe und Anti-HBc in keiner der 5 Altersgruppen signifikant.

Siehe hierzu auch Tabelle 14

Tabelle 14: Hepatitis-B-Antikörper auf dem Lande und in der Stadt (L/S) in Abhängigkeit vom Alter bei 1945 HBsAg-negativen bayerischen Blutspendern:

Alter in Jahren	Anti-HBc pos. in %	Anti-HBs pos. in %	Anti-HBe pos. in %
18 - 19 L (n = 336)	3,9	0,6	0,3
S (n = 26)	0,0	0,0	0,0
20 - 29 L (n = 518)	6,9	3,9	2,1
S (n = 105)	3,8	1,9	1,9
30 - 39 L (n = 366)	7,4	3,3	1,9
S (n = 100)	12,0	10,0	5,0
40 - 49 L (n = 253)	6,7	4,7	2,8
S (n = 74)	13,5	12,2	8,1
≥ 50 L (n = 113)	14,2	12,4	8,8
S (n = 54)	14,8	16,7	7,4

3.2.9 Korrelation zwischen Hepatitis - A/B-Markern:

Zwischen der Häufigkeit von Hepatitis-A-und-B-Markern bestand keine Korrelation. Anti-HAV-positive und Anti-HAV-negative Personen zeigten die gleiche Häufigkeit von Anti-HBc.

3.2.10 SGPT-Werte bei Blutspendern mit Anti-HBc:

Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Transaminasenerhöhung (SGPT > 20 U/l) bei Anti-HBc-positiven und Anti-HBc-negativen Spendern, die gleichzeitig HBsAg negativ waren ($p > 0.05$). Siehe hierzu auch Tabelle 15.

Tabelle 15: SGPT bei Blutspendern mit und ohne Anti-HBc bei neg. HBsAg:

	Gesamtzahl	Zahl mit SGPT > 20 U/l	
Anti-HBc-pos. / HBsAg - neg.	143	20	13,9
Anti-HBc-neg. / HBsAg - neg.	1802	177	9,8

4. DISKUSSION:

Blutspender sind eine oft benutzte Vergleichsgruppe mit "normaler" Häufigkeit von Antikörpern gegen Hepatitis A und Hepatitis B.

Frösner und Mitarbeiter zeigten 1976 in einer Studie (9), daß die Häufigkeit von Anti-HBs bei 750 Unfallpatienten der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen, die in ihrer Sozial- und Altersstruktur der Tübinger Wohnbevölkerung ähnlich waren, nur gering von der Anti-HBs-Häufigkeit von 1573 deutschen Blutspendern differiert:

die Häufigkeit von Anti-HBs, nachgewiesen mit der indirekten Hämagglutination, betrug bei Unfallpatienten 9 %, bei Blutspendern mit negativer Hepatitisanamnese 8 %.

Aus diesen Ergebnissen erscheint die Verwendung von Blutspendern als Vergleichsgruppe bei epidemiologischen Untersuchungen durchaus gerechtfertigt.

4.1 HEPATITIS A:

4.1.1 Die Häufigkeit von Anti-HAV in Europa ist sehr unterschiedlich. Das Vorliegen eines Süd-Nord-Gefälles, d.h. die Abnahme der Häufigkeit von Anti-HAV von südlichen zu nördlichen Ländern hin, haben Untersuchungen von Frösner (10, 11) und Papaevangelou (11) sowie Durchseuchungsstudien von Iwarson (23) und Szmuness (45) gezeigt.

Wie in Abb. 7 zu sehen ist, liegt die Anti-HAV-Durchseuchung in skandinavischen Ländern (Norwegen, Schweden) in der Gruppe der 30-39jährigen Personen jeweils noch bei oder unter 10 % (4/38// 18/202), wohingegen in Mittelmeerländern (Griechenland) Personen bereits mit 30 Jahren eine Anti-HAV-Durchseuchung von 89 % aufweisen.

Abbildung 7: Häufigkeit von Anti-HAV in verschiedenen europäischen Ländern:



Ähnliche Werte wie für Griechenland geben Szmuness (45) und Scheid (37) für die Anti-HAV-Durchseuchung in Italien, Jugoslawien und Israel an. Siehe hierzu auch Tabelle 16.

Tabelle 16: Anti-HAV-Häufigkeit in verschiedenen europäischen Ländern in Abhängigkeit vom Alter:

	Alter in Jahren	
	20 - 29	≥ 50
% Anti-HAV-positiv in		
Italien (37)	80	95
Israel (45)	85	100
Jugoslawien (45)	95	95

- 4.1.2 Die Durchseuchungsangaben für Deutschland beziehen sich auf Untersuchungsergebnisse aus dem Jahr 1975 von Frösner und Mitarbeitern (11), die 661 gesammelte Seren deutscher Unfallpatienten der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen (Baden-Württemberg) mit einem RIA-Test auf Anti-HAV untersuchten, sowie auf den Anti-HAV-Nachweis bei 412 Personen mit Erkrankungen des Respirationstraktes aus dem Raum Hannover (52, 15). Bei diesen beiden Untersuchungen bestand bis zum 39. Lebensjahr eine signifikant höhere Anti-HAV-Durchseuchung der Personen aus Baden-Württemberg im Vergleich zu den Personen aus dem Raum Hannover.

4.1.3 Die in dieser vorliegenden Arbeit gefundene Hepatitis-A-Durchseuchung des südlichsten Bundeslandes Bayern entspricht im wesentlichen der des westlich benachbarten Bundeslandes Baden-Württemberg. Die Gesamtdurchseuchung mit Anti-HAV bei 661 baden-württembergischen Personen betrug 55 % (361/661) gegenüber 50 % (976/1966) bei bayrischen Blutspendern. In beiden Populationen steigt die Durchseuchung mit Anti-HAV bis ins höhere Erwachsenenalter ständig an: ein ähnliches epidemiologisches Verhalten der Hepatitis A wird von Szmuness für die weiße Bevölkerung von New York berichtet (44).

Die weitgehende Übereinstimmung in der Anti-HAV-Durchseuchung zwischen Bayern und Baden-Württemberg in den verschiedenen Altersgruppen zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17: Anti-HAV-Durchseuchung in Bayern und Baden-Württemberg:

Alter i. Jahren	Anti-HAV bei 1966 bayer. Blutspendern		Anti-HAV bei deutschen Unfallpatienten der Uni- versitätsklinik Tübingen		Diff.
	Zahl pos. / Ges. Zahl	%	Zahl pos. / Ges. Zahl	%	
19	45/364	12,4	15/112	13,4	- 1
20 - 29	205/633	32,4	62/199	31,1	+ 1,3
30 - 39	291/472	61,6	80/122	65,6	- 4
40 - 49	282/330	85,4	63/75	84,0	+ 1,4
≥ 50	153/167	91,6	141/153	92,2	- 0,6

Besonders auffallend ist der Anstieg der Durchseuchung von der Gruppe der 20-29jährigen (32,4 %) zur Gruppe der 30-39jährigen (61,6 %) ($\Delta = 29,2\%$) bei bayerischen Personen sowie in den gleichen Altersgruppen von 31,1 % auf 65,6 % bei baden-württembergischen Personen ($\Delta = 34,5\%$).

Der steile Anstieg des Prozentsatzes der Anti-HAV-positiven Personen (bis zu 92 %) in den hohen Altersgruppen (≥ 50 Jahre) im Vergleich zu der relativ geringen Antikörperhäufigkeit im Kindes- und Jugendalter (ca. 10 % Anti-HAV-positive Personen bei ≤ 19 Jahren) kann ein Hinweis sein auf ein allgemeines Absinken der Hepatitis A in den letzten Jahrzehnten.

Gerade Schenzle und Mitarbeiter haben mit einer mathematischen Analyse der Durchseuchungskurven europäischer Länder mit Hilfe eines katalytischen Modells (15, 38) wahrscheinlich gemacht, daß tatsächlich die Häufigkeit der Hepatitis-A-Infektionen rückläufig ist, und daß dieser Rückgang in der Schweiz, in Holland und in Deutschland nach dem 2. Weltkrieg einsetzte und in den fünfziger Jahren sein Maximum erreichte (8, 38). Der Beweis dafür konnte bei der Untersuchung von Seren, die im Abstand von 10 Jahren unter gleichen Bedingungen gesammelt worden waren, erbracht werden. Entsprechende Altersgruppen der später gesammelten Seren zeigten eine signifikant niedrigere Anti-HAV-Durchseuchung.

Diese Abnahme der Hepatitis-A-Häufigkeit, v. a. in den hochzivilisierten Industrieländern, wurde vermutlich durch Besserung der hygienischen und sozioökonomischen Wohn- und Arbeitsverhältnisse bewirkt. Gleichwohl ist die Hepatitis A nicht weltweit

rückläufig, dies wird besonders deutlich am Beispiel Israels, wo regelmäßig alle 2 Jahre ein Infektionsgipfel mit Hepatitis A gemeldet wird (30).

Die Anti-HAV-Durchseuchung bei bayerischen Personen zeigt - ebenso wie die der Tübinger Patienten - starke Abweichungen von den Durchseuchungswerten der Personen aus dem Raum Hannover, zumindest bis zum 39. Lebensjahr. Tabelle 18 macht die Unterschiede deutlich.

Tabelle 18: Anti-HAV bei bayerischen Blutspendern und bei Personen aus dem Raum Hannover:

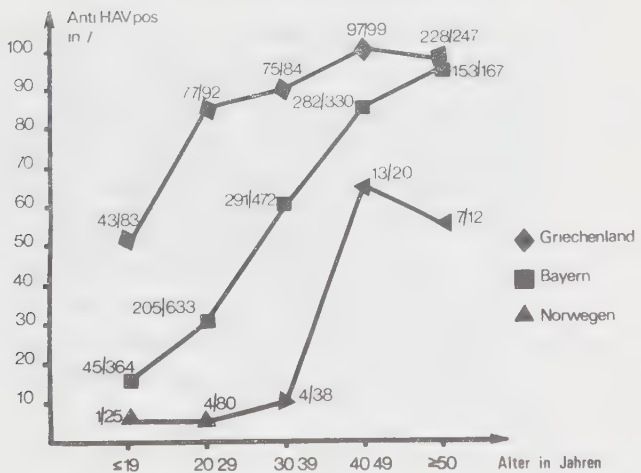
Alter i. Jahren	Anti-HAV bei 1966 bayer. Blutspendern		Anti-HAV bei 412 Personen aus dem Raum Hannover		Diff. %
	Zahl pos. / Ges. Zahl	%	Zahl pos. / Ges. Zahl	%	
≤ 19	45/364	12,4	11/267	4,1	+ 8,3
20 - 29	205/633	32,4	6/56	10,7	+ 21,7
30 - 39	291/472	61,6	24/52	46,1	+ 15,5
40 - 49	282/330	85,4	7/9	77,8	+ 7,6
≥ 50	153/167	91,6	27/30	90,0	+ 1,6

Die Unterschiede sind jeweils für die Altersgruppen ≤ 19 Jahre ($p < 0,001$), 20 - 29 Jahre ($p < 0,005$) und 30 - 39 Jahre ($p < 0,05$) statistisch signifikant.

Es scheint somit das beschriebene Süd-Nord-Gefälle der Hepatitis-A-Häufigkeit bereits innerhalb des Bundesgebietes gegeben zu sein.

Die Durchseuchung bayerischer Personen bleibt nach diesen Ergebnissen weit unter der Anti-HAV-Durchseuchung von Personen aus Mittelmeerländern (Griechenland, Italien, Jugoslawien), liegt jedoch, besonders in den jungen und mittleren Altersgruppen, deutlich über den positiven Anti-HAV-Befunden in nördlichen Ländern wie Schweden und Norwegen (siehe hierzu auch Abbildung 8).

Abbildung 8: Die Anti-HAV-Häufigkeit in verschiedenen europäischen Ländern im Vergleich zur Häufigkeit in Bayern (11) :



- 4.1.4 Zwischen Männern und Frauen bestand kein Unterschied in der Durchseuchung; diese Tatsache wird auch von Szmuness (44) bei seiner Durchseuchungsstudie der New Yorker Wohnbevölkerung beschrieben.
- 4.1.5 Ein von vielen Autoren betontes Kennzeichen der Hepatitis A ist, daß sie bei der ländlichen Population häufiger ist als bei der städtischen (30), bestätigt durch Durchseuchungsstudien in Griechenland und in der Schweiz (11) sowie in Italien (37).

Für die Anti-HAV-Durchseuchung in Bayern trifft dies nur für die Gruppe der 20-29jährigen zu; das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant, wohingegen für die kombinierten Altersgruppen 30-39 Jahre und 40-49 Jahre eine statistisch signifikante Häufung von Anti-HAV in der Stadt (vornehmlich München, Regensburg, Augsburg und Würzburg) gefunden wurde.

Dieses Ergebnis deckt sich mit Beobachtungen von Frösner (Frösner, unveröffentlichte Ergebnisse), der in Wien eine höhere Anti-HAV-Durchseuchung feststellen konnte als bei der Wohnbevölkerung des benachbarten Burgenlandes; und gerade in letzter Zeit wurden aus den USA Hepatitis-A-Erkrankungen häufiger aus städtischen als aus ländlichen Gebieten gemeldet, insbesondere in der Altersgruppe der 15-29jährigen. Diese altersbegrenzte Häufigkeit der Hepatitis A in städtischen Gebieten Bayerns könnte durch häufiges Reisen

der urbanen Bevölkerung in die benachbarten südlichen Endemiegebiete oder durch Zunahme des Drogenmilieus, in dem sich auch die Hepatitis A besonders gut ausbreitet, verursacht sein. Weiterhin mag der relativ hohe Anteil von Gastarbeitern und Emigranten aus Mittelmeer- und Balkanländern, die nach Urlaubsaufenthalt im Heimatland oder nach Verwandtenbesuchen relativ häufig an Hepatitis A erkranken und so zur Ausbreitung des Virus in unseren städtischen Gebieten beitragen, eine nicht unbeträchtliche Rolle spielen.

4.2 HEPATITIS B:

- 4.2.1 Die Angaben über die Häufigkeit von HBsAg in der Bevölkerung der BRD schwanken zum Teil beträchtlich. Man findet Ergebnisse von 0,1 % (19) bis 1 % (39,16). Die niedrigen Zahlen stammen jedoch meist aus Untersuchungen, die bei Wiederspendern und somit bei einem ausgesuchten Blutspenderkollektiv durchgeführt wurden, da ja HBsAg-Träger schon bei vorausgehenden Spenden ausgesondert werden und weil weiterhin die Untersuchungen mit relativ unempfindlichen Nachweismethoden geführt wurden, wie z.B. mit der Überwanderungselektrophorese und mit der Komplementbindungsreaktion.

4.2.2 Auch bei dieser vorliegenden Untersuchung war unter 873 Wiederspendern nur ein HBsAg-positiver Proband zu ermitteln (0,1 %), wohingegen bei 1093 unselektierten Erstspendern 20 HBsAg-Träger gefunden werden konnten (1,8 %). Ähnliche Zahlenangaben über die HBsAg-Häufigkeit in Deutschland (1 %) wurden bereits berichtet (16,6). Schneider und Mitarbeiter ermittelten 1974 (39) unter den gesammelten Seren von 1041 Tübinger Erstspendern mit dem RIA-Test 12 HBsAg-Träger (1,1 %); ganz ähnliche Zahlen werden von Szmunnss e. a. (47) für die Bewohner der USA gegeben.

Tabelle 19 zeigt eine Zusammenstellung der wichtigsten Arbeiten über die HBsAg-Häufigkeit in verschiedenen Teilen der Welt. Die Angaben wurden zu einem großen Teil der Arbeit "Unterschiedliches Vorkommen von Australia-Antigen und Serumhepatitisinfektiosität in tropischen und nichttropischen Ländern" (35) entnommen.

Tabelle 19: Zusammenstellung der wichtigsten Arbeiten über die
HBsAg-Häufigkeit in verschiedenen Teilen der Welt:

Autor	Population	HBsAg-pos. in %	Methode
EUROPA			
Sanwald 1970 (36)	2053 Deutsche	0,8	ID
Tenier 1970 (35)	4783 Franzosen (Paris)	0,7	ID
Blumberg 1968 (35)	857 Griechen	1,8	ID
Wewalka 1970 (35)	39700 Österreicher (Wien)	0,46	KE
Kreck 1970 (35)	2641 Schweizer (St. Gallen)	0,2	ID
NORD/SÜD-AMERIKA			
Prince 1968 (32)	4844 Amerikaner (Nord)	0,2	ID
Valesco 1970 (50)	679 Chilenen	0,9	ID
Blumberg 1968 (35)	340 Mexikaner	0,3	ID
AUSTRALIEN/OZEANIEN			
Blumberg 1968 (35)	1807 australische Ureinwohner	2,1	ID
Blumberg 1968 (35)	100 Einwohner von Neu Guinea	3,0	ID

Tabelle 19: Fortsetzung

Autoren	Population	HBsAg-pos. in %	Methode
Blumberg 1968 (35)	474 Einwohner der Marshall Inseln	7,2	ID
Blumberg 1968 (35)	43 Personen aus Hawai	2,3	ID
Mazzur 1977 (29)	771 Melanesier	11,0	PHA
AFRIKA			
Prince 1970 (35)	201 Personen aus Senegal	9,0	KE
Vogel 1970 (51)	122 Personen aus Uganda	3,0	KBR
Hirschmann 1969 (35)	112 Westafrikaner	16,0	ID
Blumberg 1968 (35)	94 Personen aus Ghana	9,5	ID
Szmuness 1973 (48)	2221 Männer aus Senegal	9,7	AGD/CEP
ASIEN			
Blumberg 1968 (35)	23 Nationalchinesen	13,0	ID
Blumberg 1968 (35)	128 Vietnamesen	6,3	ID
Blumberg 1968 (35)	764 Personen von den Philippinen	4,8	ID

ID = Immunodiffusionstest

KE = Kreuzelektrophorese

KBR = Komplementbindungsreaktion

PHA = Passive Hämagglutination

AGD = Agar-Gel-Diffusion

CEP = Counterelektrophorese

Die HBsAg-Häufigkeit bei bayerischen Blutspendern zeigt hierbei relativ gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen in anderen europäischen Ländern sowie in Nordamerika; im Gegensatz dazu liegen die Angaben für Afrika, Australien und Asien zum Teil beträchtlich höher, was auf eine etwas andere Epidemiologie der Hepatitis B in tropischen und subtropischen Gebieten zurückzuführen sein dürfte.

- 4.2.3 Das Blut dieser HBsAg-Träger ist vor allem bei gleichzeitiger Anwesenheit von HBe-Antigen höchstwahrscheinlich infektiös (49). Dieses Blut stellt zusätzlich zu dem Blut der akut an Hepatitis B Erkrankten das größte Infektionsreservoir der Hepatitis B dar. Ein Hinweis dafür dürfte die hohe Hepatitis-B-Durchseuchung von Familienangehörigen chronischer Träger sein (46) .

4 von den 21 in dieser Studie ermittelten HBsAg-positiven Spendern (19 %) wiesen erhöhte SGPT-Werte auf. Dies sind nur um 9 % mehr als die Häufigkeit erhöhter SGPT-Werte bei 1945 HBsAg-negativen Spendern, wo insgesamt 197 Probanden erhöhte SGPT-Werte aufwiesen (10,1 %). Diese Beobachtung und die Tatsache, daß nur einer der 21 HBsAg-Träger auch HBeAg-positiv war, kann ein Hinweis darauf sein, daß die Mehrzahl der klinisch unauffälligen Träger des HBsAg gesund ist und für ihre Umwelt mit Ausnahme des einen, zusätzlich zum HBsAg auch noch HBeAg-positiven Spenders, möglicherweise nicht infektiös ist.

Auch von skandinavischen Arbeitsgruppen wird auf Grund der geringen Anzahl einer Hepatitisübertragung von HBsAg-positiven Müttern auf ihre Kinder vermutet, daß das Blut chronischer Träger (bei fehlendem HBeAg oder bei vorhandenem Anti-HBe) nicht infektiös ist.

Bestärkt wird diese These durch Berichte von Reinicke und Dybkjaer (34), daß nämlich Transfusionen HBsAg-positiven Blutes von klinisch-chemisch und leberhistologisch gesunden HBsAg-Trägern, also Personen, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit Antikörper gegen das HBeAg zu erwarten sind, nur mit einem geringen Hepatitis-Risiko verbunden sind.

Ähnliche Ergebnisse berichten Schweitzer und Mitarbeiter (41) sowie Okada (31), die bei insgesamt 12 Schwangeren mit HBsAg-Persistenz und positivem e-Antigen-Befund eine Übertragung des HBsAg auf deren Neugeborene nachweisen konnten. Umgekehrt entwickelte sich nur bei 1 Neugeborenem von 12 HBsAg-positiven Müttern mit positivem Anti-HBe-Befund eine passagere HBs-Antigenämie.

Andere Autoren stehen diesen Ergebnissen skeptischer und vorsichtiger gegenüber und wollen die Bedeutung des HBeAg-AK-Systems noch offengelassen sehen (42).

- 4.2.4 Das in dieser Arbeit gefundene Ansteigen von HBsAg mit zunehmendem Lebensalter mit einem Maximum von 3,2 % in der Gruppe der 30-39jährigen Spender wurde auch von anderen Autoren in Durchseuchungsstudien beobachtet (29). Das Abfallen der HBsAg-Häufigkeit in der Gruppe der 40-49jährigen (2,4 %) und über 50jährigen Spender (0 %) kann zurückzuführen sein auf die jeweils geringen Fallzahlen (40-49 Jahre: 123 Spender, über 50 Jahre: 51 Spender im Gegensatz zu 312/417/190 Spendern in den Altersgruppen 18-19/ 20-29/ 30-39 Jahre). Weiter muß aber auch die lebenslange Persistenz

des HBsAg im Serum bezweifelt und mit zunehmender Trägerzeit ein allmähliches Verschwinden von HBsAg aus dem Blut diskutiert werden, was sich v. a. in höheren Altersgruppen bemerkbar machen würde.

4.2.5 Unter den insgesamt 21 HBsAg-positiven Spendern wiesen 6 keinerlei weitere serologische Marker einer Hepatitis-B-Infektion auf. Der RIA zeigte für die Seren aller 6 Personen zwar nur einen schwach positiven, aber wiederholt nachweisbaren HBsAg-Befund. Durch diese mehrfach durchgeführten Retestungen ging soviel Serum verloren, daß durch Neutralisation mit Anti-HBs-haltigem Serum nicht geklärt werden konnte, ob es sich hierbei um niedrig-titrige HBsAg-positive Ergebnisse oder um unspezifisch positiv ausgefallene Reaktionen handelt. Für eher unspezifische Reaktionen bei allen 6 Seren spricht das negative Testergebnis mit einem Enzymimmunist (Auszym/Abbott Lab., North Chicago), der eine ähnliche Nachweisempfindlichkeit für HBsAg besitzt wie der ursprünglich verwendete AUSRIA^R II-125 (Frösner und Deinhardt, unveröffentlichte Ergebnisse).

4.2.6 Die Häufigkeit von Anti-HBc, Anti-HBs und Anti-HBe stieg in dieser Untersuchung mit zunehmendem Lebensalter der Spender ständig an. Die Häufigkeit war am geringsten in der Gruppe der 18-19jährigen Personen (3,6 %, 0,6 %, 0,3 %) und zeigte ein Maximum in der höchsten Altersgruppe (über 50 Jahre) mit jeweils 14,4 %, 13,8 % und 8,4 %.

Von den Hepatitis-B-Antikörpern war Anti-HBc in allen Altersgruppen der am häufigsten nachweisbare Marker und somit der zuverlässigste Hinweis auf eine durchgemachte B-Infektion, während Anti-HBe in allen Altersgruppen am seltensten nachgewiesen wurde.

In 3,1 % der Fälle war Anti-HBc der einzige Hinweis auf eine abgelaufene Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus; insgesamt konnte Anti-HBc in 157 Fällen (8 %) nachgewiesen werden.

Im Gegensatz dazu wurde Anti-HBs bei den 1966 Spendern insgesamt in 94 Fällen (4,8 %) nachgewiesen, Anti-HBs als alleiniger Hinweis auf eine Hepatitis-B-Infektion konnte 12 mal gefunden werden (0,6 %). Möglicherweise handelt es sich bei diesen Fällen um eine von Hoofnagle (21) beschriebene Immunisierung mit nicht infektiösem HBsAg, vergleichbar etwa der Anti-HBs-Entwicklung in Form einer Vaccinationsreaktion nach Zuführung von gereinigtem, nicht infektiösem HBsAg.

Anti-HBe kam niemals ohne Anti-HBc vor. Ursache für das seltene Auftreten von Anti-HBe könnte eine noch zu geringe Nachweisempfindlichkeit des verwendeten Testes sein, so daß in den Anti-HBe-negativen Seren sich durchaus noch Anti-HBe-Träger verstecken könnten.

Der Nachweis von Anti-HBc gibt folglich am zuverlässigsten Auskunft über die Hepatitis-B-Durchseuchung und damit auch über die Hepatitis-Gefährdung von bestimmten Personengruppen, z. B. von Dialysepatienten im Besonderen und allgemein von Beschäftigten im Gesundheitsdienst.

Es sollte daher in Zukunft bei epidemiologischen Studien über die Hepatitis B zu dem aussagekräftigeren Nachweis von Anti-HBc übergegangen werden, anstatt den Anti-HBs-Nachweis zu führen, der noch bis vor kurzem, d.h. bis zur routinemäßigen Einführung des Anti-HBc-Nachweises, als der zuverlässigste Marker einer stattgehabten Hepatitis-B-Infektion galt (16).

4.2.7 Ähnliche Durchseuchungsquoten mit Anti-HBs wie in dieser Studie ergaben Anti-HBs-Untersuchungen, die Frösner und Mitarbeiter bei Tübinger Blutspendern (14), bei in die Tropen ausreisenden Personen (13) sowie bei Tübinger Unfallpatienten (9) gemacht hat.

Bei 8,7 % der Tübinger Blutspender konnte Anti-HBs mit der indirekten Haemagglutination nachgewiesen werden, die Häufigkeit von Anti-HBs stieg von 5 % bei den unter 20jährigen mit zunehmendem Lebensalter auf ein Maximum von 17,3 % in der Gruppe der 50-59jährigen an.

Bei Tropenausreisenden konnte in 7 % der Fälle Anti-HBs mit der indirekten Haemagglutination nachgewiesen werden, bei Tübinger Unfallpatienten in 9 % mit indirekter Haemagglutination.

Weiterhin zeigen die in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Ergebnisse gute Übereinstimmung mit Werten, die Schober und Thomssen für den norddeutschen Raum (Göttingen) fanden (40); mit dem RIA wird eine

Gesamt-Anti-HBs-Durchseuchung von 6,5 % bei 1036 Personen angegeben bei ständig steigender Anti-HBs-Durchseuchung mit zunehmendem Lebensalter.

Tabelle 20 zeigt eine Zusammenstellung der Hepatitis-B-Antikörper-Häufigkeit (vornehmlich Anti-HBs), die von den jeweiligen Autoren in verschiedenen Populationen gefunden wurden.

Tabelle 20: Zusammenstellung der Hepatitis-B-Antikörper-
häufigkeit, die von den jeweiligen Autoren in ver-
schiedenen Populationen gefunden wurden.

Autor	Population	Anti-HBs positiv	Anti-HB _c positiv	Methode
Schober, Thomssen, 1973 (40)	1036 Personen Raum Göttingen	6,5 %		RIA
Frösner, 1975 (14)	1157 Blutspender Raum Tübingen	8,7 %		PHA
Frösner 1976 (13)	282 in die Tropen Ausreisende	6,7 %		PHA
Frösner 1976 (9)	667 deutsche Unfallpatienten	9,0 %		PHA
Hansson 1976 (18)	889 Personen eines schwed. Normalkollektivs	4,5 %	3,6 %	PHA
Frösner, Peterson 1975 (12)	1146 freiwillige amerikanische Blutspender, Chicago	6,6 %		PHA
Szmunn 1973 (48)	122 HBsAg-neg. senegalesische Soldaten	35,2 %		PHA
Mazzur 1977 (29)	771 Melanesier	21,0 %		PHA

RIA = Radioimmunassay

PHA = Passive Hämagglutination

Gute Übereinstimmung mit der Antikörperhäufigkeit bei bayerischen Blutspendern zeigen hierbei die Ergebnisse die im übrigen Deutschland, Schweden und Nordamerika gefunden wurden, während im Vergleich dazu die Durchseuchungsquoten in Melanesien und Senegal wesentlich höher ausfallen. Das dürfte auf die bereits bei den hohen HBsAg-Durchseuchungen in diesen Gebieten erwähnte andere Epidemiologie zurückzuführen sein.

Die Häufigkeit von Anti-HBs bei bayerischen Blutspendern ist auch deutlich geringer als bei Personen mit erhöhter Hepatitisgefährdung, wie z. B. Arbeitern eines Plasmafraktionierungsbetriebes (24 - 82 %), Dialysepatienten und Personal auf Dialysestationen (34 %), allgemein bei medizinischem Personal (30 %), professionellen Blutspendern (20 %) (12) und nicht zuletzt bei Prostituierten (31 %) (7).

4.2.8 Mit den in dieser Arbeit erhobenen Daten kann die von Cherubin e. a. (1) und Frösner (14) beschriebene unterschiedliche Häufigkeit von Hepatitis-B-Antikörpern in verschiedenen sozioökonomischen Gesellschaftsschichten nicht geprüft werden.

4.2.9 Das zum Teil signifikant häufigere Auftreten von Hepatitis-B-Antikörpern bei Frauen der Altersgruppe 20-49 Jahre im Vergleich zu Männern gleichen Alters könnte darauf zurückgeführt werden, daß das Gen für Antikörperbildung auf dem X-Chromosom vermutet wird und somit den Frauen bei schwachen Antigenen und folglich relativ schwachen Antikörperbildnern eine bessere humorale Immunantwort zugeschrieben wird.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen berichtet Mazzur (29) in seiner Untersuchung zur Hepatitishäufigkeit bei Melanesiern eine weitaus größere Häufigkeit von Anti-HBs bei Männern als bei Frauen. Bei 10-14-jährigen Personen war dieser Unterschied sogar statistisch signifikant.

Hingegen gibt Hansson (18) bei seiner Untersuchung einer schwedischen Population keinen Unterschied in der Hepatitis-B-Antikörper-Häufigkeit zwischen Männern und Frauen an.

4.2.10 Die Häufigkeit der Hepatitis-B-Antikörper in der Altersgruppe 30-49 Jahre war in der Stadt zum Teil signifikant höher als auf dem Lande. Dies dürfte auf epidemiologische Ursachen zurückzuführen sein; besonders Drogenmißbrauch (Fixerhepatitis), häufigerer Kontakt der städtischen Bevölkerung mit medizinischen Einrichtungen (zahlreiche Großkliniken in Ballungszentren) und somit gehäufte Kontakt mit potentiell infektiösem Material sowie chronisch infizierten Personen und nicht zuletzt ein in der Stadt häufigerer Wechsel des Intimpartners (7) sind als häufige Übertragungsmöglichkeiten der Hepatitis B in der Stadt mit der daraus folgenden höheren Antikörperhäufigkeit anzunehmen.

4.2.11 Eine Korrelation der Hepatitis-A- und-B-Marker untereinander war nicht festzustellen, was auch der Epidemiologie der Hepatitis A als Erkrankung vorwiegend von Kindern und Jugendlichen und der Hepatitis B als Erkrankung von Personen aller Altersgruppen sowie den verschiedenen Übertragungsarten entspricht.

5. ZUSAMMENFASSUNG:

5.1 HEPATITIS A:

Die Häufigkeit von Hepatitis-A-Antikörpern bei 1966 bayerischen Blutspendern stieg mit zunehmendem Lebensalter ständig an, bei den über 50jährigen waren 90 % der Blutspenderpopulation immun gegen Hepatitis A, während die Durchseuchung bei Jugendlichen relativ gering blieb. Anti-HAV war bei den über 30jährigen in städtischen Gebieten häufiger als in den ländlichen; bereits innerhalb des Gebietes der BRD scheint sich das von anderen Autoren schon beschriebene Süd-Nord-Gefälle der Anti-HAV-Häufigkeit feststellen zu lassen.

5.2 HEPATITIS B:

Von 1093 Erstspendern waren 20 (1,8 %) chronische Träger des HBsAg; in allen Altersgruppen war Anti-HBc der beste Marker für eine abgelaufene Hepatitis-B-Infektion. Bei epidemiologischen Studien sollte daher der bisher übliche Anti-HBs-Nachweis in Zukunft durch die Anti-HBc-Bestimmung ersetzt werden.

Die bei dieser Untersuchung sowohl für die Hepatitis A wie auch für die Hepatitis B erhaltenen Ergebnisse müssen als eine Minimaldurchseuchung gelten, da Personen mit einer positiven Hepatitisanamnese von der Blutspende ausgeschlossen werden.

LITERATURHINWEISE:

1. Cherubin, Ch. E. , Purcell, R. H. , Lander, J. J. , McGinn, Th. G. , Cone, L. A. :
Acquisition of antibody to hepatitis B antigen in three socioeconomically different medical populations.
The Lancet, II, 149-151 (1972).
2. Deinhardt, F. :
Hepatitis B: Neue Aspekte, praktische Konsequenzen.
Virologie und Epidemiologie.
Schweiz. med. Wschr., 107, 505-510 (1977).
3. Deinhardt, F. , Frösner, G. G. :
Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet der Virushepatitis.
Internist, 18, 188-194 (1977).
4. Feinstone, S. M. , Kapikian, A. Z. , Purcell, R. H. :
Hepatitis A: Detection by immune-electron microscopy
of a virus-like antigen with acute illness.
Science, 128, 1026 (1973).
5. Frösner, G. G. :
Nachweis von Hepatitis-A-Antigen und -Antikörpern
zur Diagnose der Hepatitis-A-Infektion.
Münch. med. Wschr., 119, 825-828 (1977).

6. Frösner, G. G. :
Serologisch-immunologische und virologische Diagnostik
der akuten und chronischen virusbedingten Hepatitis.
Med. Welt., 29, 567-569 (1978).
7. Frösner, G. G. , Buchholz, H. , Gerth, H. -J. :
Prevalence of Hepatitis -B antibody in prostitutes.
Am. J. Epidemiol., 102, 241-249 (1975).
8. Frösner, G. G. Deinhardt, F. :
Die Epidemiologie der Hepatitis -A-Infektion.
Bundesgesundheitsblatt, 21, 270-276 (1978).
9. Frösner, G. G. , Englert, H. , Sugg, U. , Schneider, W. :
Zur Frage der Ermittlung eines Vergleichskollektivs
mit "normaler" Häufigkeit von Anti-HBs.
Forschungsergebnisse der Transfusionsmedizin und
Immunhaematologie, Band 3, Medicus Verlag GmbH,
Berlin, 1976.
10. Frösner, G. G. , Frösner, H. -R. , Haas, H. , Dietz, K. ,
Sugg, U. , Schneider, W. :
Häufigkeit von Hepatitis -A-Antikörpern in Bevölkerungs-
gruppen verschiedener europäischer Länder.
Schweiz. med. Wschr., 107, 129-133 (1977).

11. Frösner, G.G., Papaevangelou, G., Bütler, R., Iwarson, S., Lindholm, A., Courouce-Pauty, A., Haas, H., Deinhardt, F.:
Antibody against hepatitis A in seven european countries.
I. Comparison of prevalence data in different age groups.
Am. J. Epidemiol., 110, 63-69 (1979)
12. Frösner, G.G., Peterson, D.A., Holmes, A.W., Deinhardt, F.W.:
Prevalence of antibody to hepatitis B surface antigen in various populations.
Infection and Immunity, 11, 732-736 (1975).
13. Frösner, G.G., Schmid, W., Schüz, R., Röllinghoff, W., Höfler, W., Gerth, H.-J.:
Häufigkeit von Anti-HBs bei Tropenrückkehrern.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 235, 289-294 (1976).
14. Frösner, G.G., Sugg, U., Schneider, W., Gerth, H.-J.:
Hepatitis-B-Antikörper bei Blutspendern im südwest-deutschen Raum.
Münch. med. Wschr., 117, 81-82 (1975).

15. Frösner, G. G., Willers, H., Müller, R., Schenzle, D.,
Deinhardt, F., Höpken, W. :

Decrease in incidence of hepatitis A infections in
Germany.

Infection, 6, 259 (1978).
16. Frösner, G. G., Zuckerman, A. :

Hepatitis B: Epidemiologie und Stand der Prävention.
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere
Medizin, 82. Band (Sonderdruck),

J. F. Bergmann-Verlag, München, 1976.
17. Gerin, J. L., Shih, J. W. -K., Kaplan, P. M. :

Biophysical and biochemical characterization of
hepatitis B antigen.

Amer. J. med. Sci., 270, 115-120 (1975).
18. Hansson, B. G. :

Age- and sex-related distribution of antibodies to
hepatitis B surface and core antigen in a Swedish
population.

Acta path. microbiol. scand., Sect. B., 84, 342-346 (1976).
19. v. Harnack, G. -A. :

Kinderheilkunde.

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977.

20. Hollinger, F.B., Bradley, D.W., Maynard, J.E.,
Dreesman, G.R., Melnick, J.L.:
Detection of hepatitis-A viral antigen by radio-
immunoassay.
J.Immunol., 115, 1464-1466 (1975).
21. Hoofnagle, J.H., Seeff, L.B., Bales, Z.B., Zimmerman,
H.J., and the Veterans Administration Hepatitis
Cooperative Study Group:
Type B hepatitis after transfusion with blood con-
taining antibody to hepatitis B core antigen.
New Engl.J.Med., 298, 1379-1383 (1978).
22. Howard, C.R., Zanetti, A.R., Zuckerman, A.J.:
The Nature of Hepatitis B e-antigen.
J.Med. Virol., 3, 59-66 (1978).
23. Iwarson, S., Frösner, G.G., Norkrans, G.:
Tourist hepatitis, antibodies to hepatitis A virus
and prophylaxis with immune serum globulin.
Infection, 6, 257 (1978).
24. Jawetz, E., Melnick, J.L., Adelberg, E.A.:
Medizinische Mikrobiologie.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1973.

25. Klein, P., Falke, D. :
Virologie.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977.
26. Krugman, S., Giles, J. P. :
Viral hepatitis: New light on an old disease.
J. Amer. med. Ass., 212, 1019-1029 (1970).
27. Magnus, L. O. :
Characterization of a new antigen-antibody system
associated with hepatitis B.
Clin. exp. Immunol., 20, 209 (1975).
28. Magnus, L. O., Espmark, J. A. :
New specificities in Australia antigen-positive sera
distinct from the le Bouvier determinants.
J. Immunol., 109, 1017 (1972).
29. Mazzur, S., Jones, N. :
Distribution and persistence of hepatitis B surface
antigen and antibody in a Melanesian population.
Am. J. Epidemiol., 105, 107-112 (1977).
30. Mosley, J. W. :
The epidemiology of viral hepatitis: an overview.
Amer. J. Med. Sci., 270, 253-267 (1975).

31. Okada, K., Kamiyama, J., Inomata, M., Imaj. M., Miyakawa, Y., Mayumi, M. :
e-antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus in their infants.
New Engl. J. Med. 294, 746-749 (1976).
32. Prince, A. M. :
Relation of Australia and SH antigens.
Lancet II, 462-463 (1968).
33. Purcell, R. H., Dienstag, J. L., Feinstone, S. M., Kapikian, A. Z. :
Relationship of hepatitis A antigen to viral hepatitis.
Amer. J. Med. Sci., 270, 61-70 (1975).
34. Reinicke, V., Dybkjaer, E., Poulsen, H., Banke, O., Lyloff, K., Nordenfelt, E. :
A study of Australia-antigen positive blood-donors and their recipients with special reference to liver histology.
New Engl. J. Med., 286, 867-870 (1972).

35. Röllinghoff, M., Schäfer, E., Röllinghoff, W. :
Unterschiedliches Vorkommen von Australia-Antigen
und Serumhepatitisinfektiosität in tropischen und
nichttropischen Ländern.
Med.Klinik, 67, 535-539 (1972).
36. Sanwald, R., Sauerbruch, T. :
Australia(SH)-Antigen bei Blutspendern und Empfängern,
Dtsch.med.Wschr., 95, 2153-2156 (1970).
37. Scheid, R., Frösner, G. G., Deinhardt, F. :
Unpublished results
38. Schenzle, D., Dietz, K., Frösner, G. G. :
Antibodies against hepatitis A in different European
countries.
II. Mathematical analysis of cross-sectional Surveys.
Amer.J.Epidemiol., 110, 70 (1979).
39. Schneider, W., Sugg, U., Frösner, G. G., Schäuble, R.,
Scheerer, U. :
Eine neue Radioimmunmethode im Vergleich zu anderen
Nachweismethoden des Hepatitis-B-Antigen.
Med.Welt, 25, 1934-1938 (1974).

40. Schober, A. , Thomssen, R. :
Natur und Nachweis des Hepatitis-B (Australia)-Antigens
und seines Antikörpers.
Internist, 14, 546-553 (1973).
41. Schweitzer, J. L. , Edwards, V. M. , Brezina, M. :
e-Antigen in HBsAg-carrier mothers.
New Engl. J. Med. , 293, 940 (1975).
42. Stalder, G. A. :
Möglichkeiten zur Beurteilung der Infektiosität
HBsAg-positiver Personen.
Schweiz. med. Wschr. , 107, 614-617 (1977).
43. Stevens, C. E. , Beasley, R. P. , Tsui, J. , Lee, W. -Ch. :
Vertical transmission of hepatitis-B-antigen in Taiwan.
New Engl. J. Med. , 292, 771-774 (1975).
44. Szmuness, W. , Dienstag, J. L. , Purcell, R. H. ,
Harley, E. J. , Stevens, C. E. , Wong, D. C. :
Distribution of antibody to hepatitis A antigen in urban
adult populations.
New Engl. J. Med. , 295, 755-759 (1976).

45. Szmuness, W., Dienstag, J. L., Purcell, R. H.,
Stevens, C. E., Wong, D. C., Ikram, H., Bar-Shany, S.,
Palmer-Beasley, R., Desmyter, J., Gaon, J. A. :

The prevalence of antibody to hepatitis A antigen in
various parts of the world.

Am. J. Epidemiol., 106, 392-398 (1977).
46. Szmuness, W., Harley, E. J., Prince, A. M. :

Intrafamilial spread of asymptomatic hepatitis B.

Amer. J. Med. Sci., 270, 293-303 (1975).
47. Szmuness, W., Hirsch, R. L., Prince, A. M., Levine, R. W.,
Harley, E. J., Ikram, H. :

Hepatitis B surface antigen in blood donors:
further observations.

J. infect. Dis., 131, 111-118 (1975).
48. Szmuness, W., Prince, A. M., Diebolt, G., Leblanc, L.,
Baylet, R., Masseyeff, R., Linhard, J. :

The epidemiology of hepatitis B infections in Africa:
results of a pilot survey in the Republic of Senegal.

Am. J. Epidemiol., 98, 104-110 (1973).

49. Thamer, G., Gmelin, K., Kommerell, B. :
Das e-Antigen.
Dtsch. med. Wschr., 101, 1573-1575 (1976).
50. Velasco, M., Katz, R. :
Hepatitis-associated antigen in chronic liver disease.
Lancet I, 779 (1970)
51. Vogel, Ch. -L., Anthony, P. P., Mody, N., Barker, L. F. :
Hepatitis-associated antigen in Ugandan patients with
hepato-cellular carcinoma.
Lancet II, 621-624 (1970).
52. Wehrmann, M., Müller, R., Kramer, R., Willers, H.,
Knocke, K. W., Deicher, H., Höpken, W. :
Eine epidemiologische Studie über die Virushepatitis
im Raum Hannover.
Med. Klin., 69, 325-332 (1974).

Lebenslauf

Name: Weiss, Max

Geburtsdatum: 16. September 1953

Geburtsort: Langdorf b. Regen (Ndb.)

Staatsangehörigkeit: deutsch

Bekenntnis: römisch-katholisch

Wohnort: Eckehartstr. 3a, 8000 München 50

Familienstand: ledig

Eltern: Dr. jur. Weiss Max, Ministerialrat und Bankvorstand in München und Annemarie Weiss, geb. Schönberger.

Erziehung: im Elternhaus

Schulbildung: 1960-1964 Volksschule I an der Dachauer Straße in München
1964-1973 humanistisches Wilhelmshgymnasium München (Abitur am 8. 6. 1973)

Wehrdienst: 2. 7. 1973-30. 9. 1974 in Regensburg und München

Universitätsstudium: 2. 11. 1974 Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Ärztliche Prüfungen: August 1976 Ärztliche Vorprüfung in München bestanden
August 1977 I. Abschnitt der Ärtzl. Prüfung in München bestanden
März 1980 II. Abschnitt der Ärtzl. Prüfung in München bestanden
April 1981 schriftlichen Teil des III. Abschnittes der Ärtzl. Prüfung bestanden
Mai 1981 mündlichen Teil des III. Abschnittes der Ärtzl. Prüfung in München bestanden.

Sprachkenntnisse: Englisch in Wort und Schrift

